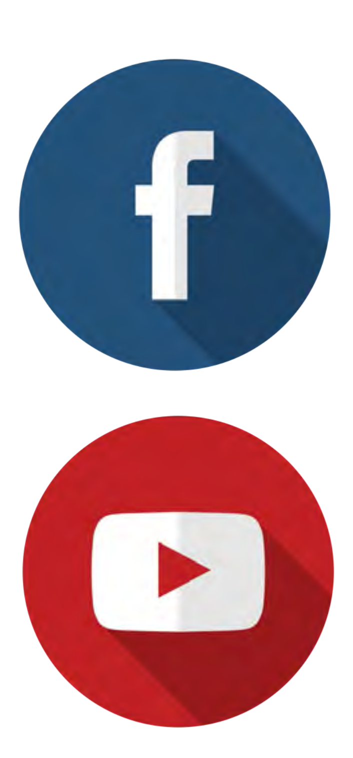
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES DEPOTS DANS L'ESPACE INTERCELLULAIRE

GENERALITES

L'espace inter-cellulaire peut être le lieu de modifications lésionnelles diverses.

Ses lésions élémentaires concernent ses composants matriciels.

Ce milieu peut abriter des dépôts de substances diverses ou être le lieu d'infiltrations.

Ce chapitre expose les lésions dues à des dépôts.

A/PROVENANCE DE DEPOTS

- Origine cellulaire : exp hémosidérine . bilirubine
- Origine plasmatique : protéines, oedème
- Incrustation ou infiltration directe (dans un but esthétique pigment, botox,)

B/NATURE DES DEPOTS

- Des métaux : Calcium, fer, cuivre
- Composés chimiques : urate de sodium, anthracose, silice, amiante.
- Lipides : flaques graisseuses et dépôts de cholestérol.
- Protéine : amyloses ,
- ✓ Des dépôts non pathologiques sont produits dans un but esthétique: tatouage
- ✓ Certaines de ses substances qu'elles soient, organiques, minérales, métalliques ou organo-métaliques sont des pigments.
- ✓ Le pigment étant une matière colorante et insoluble

C/PATHOLOGIES DES DEPOTS INTERCELLULAIRES

1/LES CALCIFICATIONS

DEFINITIONS

Les calcifications sont des formations très souvent rencontrées en pathologie.

Elles sont représentées par l'accumulation anormale de sels minéraux dont le calcium est prédominant.
La calcification onchondrale est un processus normal de minéralisation de l'os par les sels calciques.
En dehors du tissu osseux les calcifications sont pathologiques..

NOMENCLATURE.

Leur description et leur nomenclature sont établies selon le siège ou le tissu qu'elles occupent.

Elles sont tout simplement dites calcifications lorsqu'elles se déposent dans une zone de nécrose.

- Les calcifications collectées dans un organe creux sont des calculs
- La calcification des parois vasculaires réalise la médiacalcose.
- Il existe aussi les sympexions, les calcosphérites, les spammomes.

Les calcifications ne sont jamais décrites dans la cellule vue la mort obligatoire de la cellule dont le taux de calcium cytosolique augmente. Celles décrites en pathologie sont de localisations extra-cellulaires quelque soit leur type.

- ✓ En dehors des calculs, qui représentent une forme particulière, et selon les circonstances de découvertes on classe les calcifications en dystrophiques ou métastatiques

Les calcifications métastatiques [redacted]	Les calcifications dystrophiques [redacted]
[redacted] ✓ les dépôts se constituen [redacted] dans un tissu sain. ✓ Le calcium circulan [redacted] dont le pH est devenu alcalin. [redacted]	[redacted] des dépôts de sels calciques dans des zones [redacted] altérées et non viables. ✓ Elles sont focales et indépendantes du taux de calcium sériqu [redacted]

- Mécanismes des calcifications.

Toute calcification produite en dehors du tissu osseux est pathologique.

- ✓ Les épithéliums de revêtements glandulaires altérés par une dégénérescence ou par une néoplasie, assurent un rôle primordiale dans l'apparition des calcifications.

Les calcifications apparaissent donc soit :

- par simple précipitation dans des points d'attache tissulaires et en rapport avec des sécrétions à forte concentration en sels calciques,
- soit dans des cellules lésées (souffrantes) qui augmentent leur teneur en calcium au niveau des mitochondries et de la membrane plasmique.

La formation des cristaux par la membrane cytoplasmique consiste à composer des microcristaux qui contribueront à la genèse de calcifications microscopiques.

- ✓ Les taux élevés de calcium et de phosphates ne suffisent pas à eux seuls pour constituer des cristaux: il faut l'intervention de plusieurs éléments capables d'induire la constitution de masses tissulaires calcifiées .

Ce sont:

a. Protéines adaptatrices de l'espace conjonctif régulent la formation des calcifications :
1. Les protéines ostéo-formatrices tel que l'ostéopontine
2. les protéines inhibitrices MGP (Matrix Gla Pretein) .

b. Facteurs moléculaires intervenant dans l'ossification soit :
1. le ca++ lui-même,
2. les facteurs ostéogéniques (tel que le BMP=Bone Morphogenic Protein),
3. des facteurs inhibiteurs de la résorption

- Aspects morphologiques :

- A l'examen macroscopique, les calcifications apparaissent:
  - crayeuses,
  - blanc jaunâtres,
  - de tailles variables allant du grain de sable à la plaque calcifiée dans les vaisseaux de l'athérosclérose.
  - A la coupe, elles crient sous le coutea [redacted]
- A l'examen histologique les calcifications sont :
  - basophiles,
  - amorphes,
  - granulaires ou lamellaires
  - extra cellulaires.

✓ Qu'elles soient dystrophiques ou métastatiques elles présentent les mêmes caractéristiques morphologiques.

➢ DEPOTS DE PIGMENTS

➢ DEFINITION

- ❖ Substance naturellement colorée exogène ou endogène
- ❖ Substance insoluble dans les tissus
- ❖ de nature variable (organique, métallique, minérale)

➢ Pigments exogènes

- ❖ Essentiellement le carbone.
- ❖ Encre de tatouage

➢ 1/ Carbone

- ✓ Le charbon , les hydrocarbures, et le tabac consumés libèrent des particules de carbones.
- ✓ Ce pigment, lorsqu'on respire un air pollué, s'accumule dans les ganglions lymphatiques intra-pulmonaires et médiastinaux.
- ✓ Ce phénomène est en général très bien toléré
- ❖ Le carbonne du tabac est associé à la nicotine qui est cancérigène.
- ❖ Donne une coloration brunâtre.

➢ 2/ Tatouage

- ✓ Introduction sous la peau de pigments indélébiles car résistants à la destruction par les macrophages.

➢ Pigments endogène :

- ❖ Fer.
- ❖ Cuivre.
- ❖ Mélanine.
- ❖ bilirubine

➢ Pigment ferrique

- ✓ Le pigment ferrique correspond au grains d'hémosidérine
- ❖ lorsqu'il est localisé il s'agit d'une hémosidérose : cette affection est bénigne , et correspond à la rupture de petits vaisseaux au cours d'un traumatisme
- ❖ Lorsque la répartition est diffuse , il s'agit d'une grave maladie génétique qui est l'hémochromatose (mutation chromosome 6 gène C282Y). Le taux sanguin de siderhémie et de transferrine sont très élevés .

➢ Mélanine

- ✓ La mélanine est le pigment qui colore la peau et les yeux(sécrété et excrété par les mélanocytes)

Hyperpigmentation

- ✓ Provient essentiellement d'une prolifération tumorale des mélanocytes.
- ✓ Extrêmement fréquente sous sa forme bénigne (grains de beauté, éphélides, et naevus).
- ❖ Congénitale : plaque plus ou moins étendu, souvent associées à un développement excessif de poil. Petit risque de transformation cancéreuse.
- ❖ Acquise : taches pigmentées, surélevées ou planes, quelque fois framboisées en surface. Certaines ont un risque de transformation maligne (mélanome).

Elle atteint la peau et les muqueuses dans l'insuffisance surrénalienne.

➢ Bilirubine

- ✓ Le pigment de l'ictère est l'hème provenant de la dégradation de l'hémoglobine.
- ❖ Il colore la peau et les muqueuses.
- ❖ Il fait suite à une cholestase.

➢ DEPOTS PROTEIQUES

➢ L'amylose

Définition: protéines fibrillaires anormales β plissées

Au 19ème siècle, Virchow la confond avec l'amidon, et la nomme Amyloïde .

La diversité du composé protéique fait qu'il n'existe pas de formule biochimique unique et spécifique de l'amylose.

Les dépôts tissulaires d'amylose se font à partir d'une matière première dite précurseur ou protéine fibrogénique;

Ce précurseur est différent selon les étiologies

L'amylose peut accompagner des processus pathologiques inflammatoires, tumoraux ou dysmétaboliques

➢ II/STRUCTURE ET COMPOSITION DE L'AMYLOSE.

Quelque soit le précurseur l'amylose s'édifie sur de mêmes bases structurelles qui sont:

- ✓ La conformation en feuillets β plissés

La microscopie électronique qui dévoile sa nature fibrillaire :

- ✓ Elle constitue des amas de fibres parallèles avec des orientations différentes pour chaque amas.
- ❖ Les dépôts tissulaires de cette substance fibrillaire sont toujours mêlés, à faible pourcentage, à des composés du tissu conjonctif constituant probablement des crampons dans les sites pathologiques.

Composition d'un dépôt d'amylose :

95% Protéine fibrillaire + **5%** { **Composant P**, **Glycoprotéines**, **Lipoprotéines** }

.

- ➢ Composant P est une protéine sérique produite par les hépatocytes. Sa présence constante dans tout type d'amylose pourrait être responsable de l'inhibition de la dégradation enzymatique de l'amylose par les protéases.
- ➢ Glycoprotéines des membranes basales : Laminine, collagène de type IV e[redacted]
- ➢ Lipoprotéine de transport du cholestérol : Apolipoprotéine E

- Les précurseurs fibrogéniques différents vont produire les amyloses biochimiquement distinctes. La protéine responsable peut être :

a. une hormone (calcitonine dans le cancer médullaire de la thyroïde),
b. une immunoglobuline (dans le myélome multiple)
c. autre protéine (protéine de la phase aigue de l'inflammation).

-Bien que les amyloses soient d'origines différentes, elles partagent des caractères communs qui permettent de leur faire partager une même définition. Toutes les amyloses présentent donc :

a. des groupes de protéines pathologiques provenant
b. de précurseurs différents et ayant en commun
c. un agencement biochimique β plissé,
d. une répartition anatomique extracellulaire,
e. des affinités tinctoriales,
f. une structure fibrillaire vue en microscopie électronique

III/ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET AFFINITES TINCTORIALES

- ✓ L'examen macroscopique des organes sièges de dépôts d'amylose ne possède plus l'intérêt qu'il avait au siècle dernier parce que, les thérapeutiques modernes et les antibiotiques empêchent l'évolution vers la chronicité de nombreuses affections.
- ✓ La microscopie optique révèle, dans l'espace conjonctif et les membranes basales, des dépôts éosinophiles tout affait homogènes et d'apparence hyaline (coloration HE).

l'amylose a des affinités tinctoriales particulières :

- ❖ Le rouge Congo révèle, en lumière polarisée, une biréfringence avec un reflet verdâtre très caractéristique.
- ❖ Les autres colorations sont abandonnées au profit de l'IHC
- ❖ Une scintigraphie au composé P* marqué permet d'établir la répartition des petits foyers amyloïdes.

IV/NOMENCLATURE ET IDENTIFICATION DES SUBSTANCES AMYLOIDES

Les différentes substances amyloïdes sont désignées par une première lettre A (amylose) suivie par l'abréviation du type de protéine :

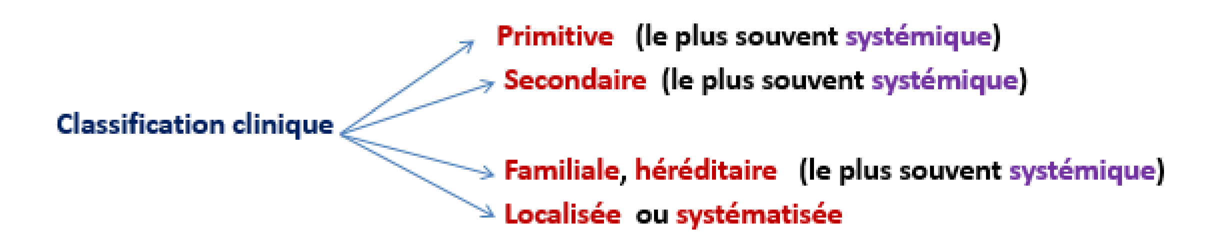
- AA = Amylose Associée, synthétisée pa[redacted]
- AL = Amylose Light, dérivée des chaines légère[redacted]
- A med= [redacted]
- Aβ = Amylose de la maladie d'Alzheime[redacted]
- Aβ2m = [redacted]
- IAPP = Islet Amyloid PolyPeptide qui apparait dans le diabète de type 2
- TTR = TransThyRétine

V/CLASSIFICATION DES AMYLOSES

Elle est retrouvée dans une grande variété d'expressions cliniques. Les caractéristiques cliniques et étiologiques ne sont pas en rapport absolu avec les caractéristiques biochimiques et anatomiques .

La classification clinique se base sur la répartition anatomique des dépôts :

- ❖ Elle est dite systémique si plusieurs organes (le rein, la rate, le foie, le cœur, le tube digestif et la langue) sont atteints.
- ❖ Elle est localisée quand elle concerne un seul organe ou tissu.
- ❖ Elle est primitive sans cause évocable
- ❖ Elle est secondaire si elle fait suite à une inflammation chronique ou à un trouble immunologique



- ✓ Les protéines fibrillaires amyloïdosiques sont actuellement identifiées pour chaque maladie qui en comporte, et nous constatons qu'une même protéine telle que la transthyrétine peut composer une amylose primitive ou secondaire.
- ✓ Pour cela la meilleure classification est celle qui tiendrait compte de la clinique et de la protéine responsable.

VI/PATHOGENIE

L'amylose représente le substratum anatomique d'une altération métabolique du précurseur.

ce précurseur est toujours soluble

Mais, l'amylose qui en provient est un composé fibrillaire intra-tissulaire solide et insoluble.

Plusieurs questions restent encore inexpliquées et sont les suivantes :

[redacted]

Les stimuli qui provoquent l'augmentation du taux du précurseur ne sont pas identifiés.

- Le taux du précurseur doit rester trop longtemps élevé (quelques années) pour les inflammations chroniques et la dialyse) mais apparait presque simultanément dans la maladie d'Alzheimer et dans les tumeurs.

- L'altération d'une protéine n'est pas obligatoire pour constituer des dépôts d'amylose : une transthyrétine normale est retrouvée dans l'amylose cardiaque .